

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida TecniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Leflunomida TecniGen 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Leflunomida TecniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 10 mg de leflunomida

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 36 mg de lactosa monohidrato.

Leflunomida TecniGen 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 72 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Leflunomida TecniGen 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimido recubierto con película redondo, convexo y de color blanco.

Leflunomida TecniGen 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimido recubierto con película redondo, convexo, de color amarillo y ranurado en una cara. La ranura no está destinada a partir el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con:

- artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME).
- artritis psoriásica activa

El tratamiento reciente o concomitante con FARMEs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de descanso (ver sección 4.4), puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o transferasa glutamatopiruvato sérico (SGPT) y un recuento hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente, y con la misma frecuencia en las siguientes situaciones:

- antes de iniciar el tratamiento con leflunomida,
- cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y
- posteriormente, cada ocho semanas (ver sección 4.4).

Posología

- En artritis reumatoide: El tratamiento con leflunomida se inicia normalmente con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de reacciones adversas (ver sección 5.1). La dosis de mantenimiento recomendada es de 10 mg a 20 mg de leflunomida una vez al día dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad.
- En artritis psoriásica: el tratamiento con leflunomida se inicia normalmente con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg de leflunomida una vez al día (ver sección 5.1)

El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4 ó 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 ó 6 meses.

No hay un ajuste de dosis recomendado para pacientes con insuficiencia renal leve.

No se requiere realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con edad superior a 65 años.

Población pediátrica

No se recomienda la utilización de leflunomida en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil (ARJ) (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Los comprimidos de Leflunomida TecniGen deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de leflunomida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide.
- Pacientes con infecciones graves (ver sección 4.4).
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.

- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l (ver sección 4.6). Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.

-

Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se aconseja la administración conjunta con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato).

El metabolito activo de leflunomida, A771726, tiene una vida media larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse efectos adversos graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), incluso aunque se haya interrumpido el tratamiento con leflunomida. Por tanto, cuando aparezcan estos efectos adversos o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá realizar el procedimiento de descanso. Este proceso deberá repetirse las veces que sea clínicamente necesario.

Para consultar el procedimiento para realizar el periodo de descanso en caso de embarazo tanto deseado como no planificado, ver sección 4.6.

Se han notificado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En pacientes que reciben tratamiento con leflunomida y presentan una diarrea crónica de origen desconocido, deberán realizarse los procedimientos diagnósticos adecuados.

Reacciones hepáticas

Durante el tratamiento con leflunomida, raramente se han notificado casos de lesiones hepáticas graves, incluyendo casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. En estos casos, fue frecuente el tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitorización.

Los niveles de ALT (SGPT) deben medirse antes de iniciar el tratamiento con leflunomida durante los primeros seis meses de tratamiento con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) y posteriormente, cada ocho semanas.

En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres veces el límite superior del rango normal, debe considerarse una reducción de la dosis de 20 mg a 10 mg y se debe realizar un control de la función hepática semanal. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (SGPT) de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se produjeran elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar el periodo de descanso. Después de suspender el tratamiento, se recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas hasta su completa normalización.

Debido al potencial de efectos hepatotóxicos aditivos, se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con leflunomida.

Dado que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina vía metabolismo hepático y secreción biliar, es esperable que los niveles plasmáticos de

A771726 se incrementen en pacientes con hipoproteinemia. Leflunomida está contraindicada en los pacientes con hipoproteinemia grave o afectación grave de la función hepática (ver sección 4.3).

Reacciones hematológicas

Junto con los niveles de ALT, debe realizarse un recuento hemático completo, incluyendo recuento diferencial de leucocitos y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, así como cada 2 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada 8 semanas.

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con la función alterada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un periodo de descanso (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con leflunomida y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar el procedimiento para realizar un periodo de descanso de leflunomida.

Combinaciones con otros tratamientos

Hasta el momento no se ha estudiado suficientemente en ensayos aleatorizados (a excepción del metotrexato, ver sección 4.5) el empleo de leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación de leflunomida con otros FARMEs (por ejemplo metotrexato) debido a que este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad).

Se recomienda precaución en la administración de leflunomida junto con otros fármacos metabolizados por CYP2C9 distintos a los AINEs, como fenitoína, warfarina, femprocumon y tolbutamida.

Cambio a otros tratamientos

Como leflunomida permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro FARME (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento para realizar un periodo de descanso (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso después de un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ej. interacciones cinéticas, toxicidad de órganos).

De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse con precaución teniendo en cuenta los aspectos del beneficio/riesgo y la recomendación de una monitorización más estrecha en la fase inicial después del cambio.

Reacciones cutáneas

En caso de estomatitis ulcerativa deberá suspenderse la administración de leflunomida.

Se han notificado pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con leflunomida y cualquier otro tratamiento con el que se pueda asociar e iniciar inmediatamente el procedimiento para realizar un periodo

de descanso de leflunomida. En estos casos es esencial llevar a cabo un periodo de descanso completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida (ver sección 4.3).

Se han notificado casos de psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis después del uso de leflunomida. Se debe considerar la retirada del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y antecedentes del paciente.

Infecciones

Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como leflunomida- pueden producir que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser de naturaleza más grave, y por tanto, pueden requerir un tratamiento precoz y enérgico. En caso de que se presentara una infección grave no controlada, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y realizar un procedimiento de descanso, tal como se describe más adelante.

Raramente se han notificado casos de Leucoencefalopatía Progresiva Multifocal (LPM) en pacientes que reciben leflunomida entre otros inmunosupresores.

Se debe considerar el riesgo de tuberculosis. Un test de reacción a la tuberculina se debe considerar en aquellos pacientes con otros factores de riesgo de tuberculosis.

Según recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento se deben evaluar todos los pacientes para estudiar si son activos e inactivos (“latentes”) frente a tuberculosis. Esto puede requerir incluir una historia clínica, posibles contactos previos con la tuberculosis, y/o pruebas adecuadas como Rayos-X, test de la tuberculina y/o prueba del interferon –gamma, cuando sea aplicable. Los médicos prescriptores deben tener en cuenta el riesgo de falsos negativos en los resultados del test de la tuberculina en la piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes que han tenido tuberculosis deben monitorizarse detenidamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos de hipertensión pulmonar (ver sección 4.8). El riesgo de que se produzcan estas afecciones puede ser mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es untrastornopotencialmente mortal, que puede aparecer de forma aguda durante el tratamiento. Síntomas pulmonares, como tos y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben leflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento con leflunomida. Sin embargo existe una amplia variabilidad en el desenlace final, ej: en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y en otros pacientes persistieron los síntomas. En pacientes de más de 60 años, con medicaciones neurotóxicas concomitantes, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando leflunomida desarrolla una neuropatía periférica, considere interrumpir el tratamiento con leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

Presión sanguínea

La presión sanguínea debe comprobarse antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y posteriormente de forma periódica.

Procreación (recomendaciones para los hombres)

Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal mediada por el varón. Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción eficaz.

No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. A pesar de ello, no se han realizado estudios en animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen tener descendencia, deben considerar el suspender el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante 11 días.

En cualquiera de estos casos, debe medirse por primera vez la concentración plasmática de A771726. Posteriormente, debe determinarse de nuevo la concentración plasmática de A771726 después de un intervalo mínimo de 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l y se espera un periodo mínimo de 3 meses desde la suspensión del tratamiento, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

Procedimiento de descanso

Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día o como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día. Por lo general, la duración de un periodo completo de descanso es de 11 días. La duración se puede modificar dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.

Advertencia sobre excipientes:

Lactosa

Leflunomida TecniGen 10 mg comprimidos y 20 mg comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos fármacos tras el tratamiento con leflunomida sin un período de lavado, puede suponer un aumento de los efectos adversos (ver también las pautas relativas a la combinación con otros tratamientos, sección 4.4). Por tanto, se recomienda una monitorización rigurosa de los parámetros de enzimas hepáticas y hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato

En un pequeño ensayo (n=30) en el que se estudió la administración concomitante de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) se observó una elevación de las enzimas hepáticas de entre 2 a 3 veces los valores normales, en 5 de 30 pacientes. Todas las elevaciones se solucionaron, en 2 pacientes se resolvieron manteniendo la administración de los dos fármacos y en 3 pacientes se resolvieron al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas las elevaciones se resolvieron, en 2 pacientes con la continuación de ambos fármacos y en 3 pacientes tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

En pacientes con artritis reumatoide, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre leflunomida (10 – 20 mg/día) y metotrexato (10 – 25 mg/semana).

Vacunaciones

No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas bajo tratamiento con leflunomida. Sin embargo, la vacunación con vacunas vivas atenuadas, no está recomendada. La larga vida media de leflunomida debe tenerse en cuenta cuando se contempla la administración de vacunas vivas atenuadas después de suspender leflunomida.

Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos

Se ha informado de casos de aumento del tiempo de protrombina, cuando se han co-administrado leflunomida y warfarina. Se ha observado una interacción farmacodinámica de warfarina y A771726 en un estudio farmacológico clínico (ver más abajo). Por lo tanto, cuando warfarina u otro anticoagulante cumarínico se co-administran, se recomienda una estrecha monitorización y un seguimiento de la relación normalizada internacional (RNI).

AINES/Corticosteroides

Si el paciente ya está recibiendo medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y/o corticosteroides, estos pueden continuar después de comenzar con leflunomida.

Efectos de otros medicamentos sobre leflunomida:

Colestiramina o carbón activo

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produce un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de leflunomida; ver sección 5). Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o diálisis gastrointestinal del A771726.

Inhibidores e inductores CYP450

Los estudios de inhibición *in vitro* en microsomas de hígado humanos sugieren que el citocromo P450 (CYP 1A2, 2C19 y 3A4) están involucrados en el metabolismo de leflunomida. Según un estudio de interacción *in vivo* con leflunomida y cimetidina (inhibidor del citocromo P450 (CYP) débil, no específico) se ha demostrado una falta de impacto significativo en la exposición sobre A771726. Después de la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos que recibían dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450), LOS NIVELES PICO DE A771726 AUMENTARON EN APROXIMADAMENTE UN 40%, mientras que el AUC no se modificó de forma significativa. El mecanismo de este efecto no está claro,

Efecto de leflunomida sobre otros medicamentos:

Anticonceptivos orales

En un estudio en el que leflunomida se administró de forma concomitante con una píldora de anticonceptivo oral trifásico conteniendo 30 µg de etinilestradiol a voluntarias sanas, no hubo una reducción en la actividad anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética de A771726 estuvo dentro de los rangos previstos. Se ha observado una interacción farmacocinética con anticonceptivos orales con A771726 (ver abajo).

Se han realizado los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). Como no se pueden excluir interacciones medicamento-medicamento similares para leflunomida a las dosis recomendadas, deben considerarse los siguientes resultados y recomendaciones del estudio para los pacientes que se van a tratar con leflunomida:

Efecto sobre repaglinida (sustrato de CYP2C8)

Hay un aumento en la media de C_{max} y AUC (1.7 y 2.4 veces, respectivamente) después de dosis repetidas de A771726, sugiriendo que A771726 es un inhibidor de CYP2C8 en vivo. Por lo tanto, se recomienda una monitorización de los pacientes que usen de forma concomitante medicamentos que se metabolizan mediante CYP2C8, tales como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, ya que pueden estar más expuestos.

Efectos sobre la cafeína (sustrato CYP1A2)

Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C_{max} y AUC media de cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y 55% respectivamente, sugiriendo que A771726 puede ser un inductor débil de CYP1A2 en vivo. Por lo tanto, los medicamentos metabolizados por CYP1A2 (tales como duloxetina, alosetron, teofilina y tinazidina) deben utilizarse con precaución durante el tratamiento, ya que podrían dar lugar a una reducción de la eficacia de estos productos.

Efecto sobre sustratos (OAT3) 3 transportadores de aniones orgánicos

Ha habido un aumento en la media de la C_{max} y AUC de cefaclor (1.43 y 1.54 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726, sugiriendo que A771726 es un inhibidor de OAT3 en vivo. Por lo tanto, cuando se co-administra con sustratos de OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofen, furosemida, cimetidina, metotrexato y zidovudina, se recomienda tener precaución.

Efectos sobre BCRP (Proteína de resistencia al cáncer de mama) y/o sustratos de polipéptidos B1 y B3 (OATP1B1/B3) transportadores de aniones orgánicos.

Hubo un aumento medio en la C_{max} y AUC de la rosuvastatina (2.65 y 2.51 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726. Sin embargo, no ha habido un impacto aparente de este aumento de rosuvastatina en plasma expuesta a la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan juntas, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día. Para otros sustratos de BCRP (ej, metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ej. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina) administrados de forma concomitante, deben utilizarse con precaución. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y debe considerarse la reducción de dosis de estos medicamentos.

Efectos sobre anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg y levonorgestrel 0.15 mg)

Hubo un aumento en la media de C_{max} y AUC₀₋₂₄ de etinilestradiol (1.58 y 1.54 veces, respectivamente) y levonorgestrel C_{max} y AUC₀₋₂₄ (1.33 y 1.41 veces, respectivamente) después de dosis repetidas de A771726. Mientras que esta interacción no se espera que afecte adversamente la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tener en consideración el tipo de tratamiento anticonceptivo oral que se administra.

Efecto sobre warfarina (sustrato CYP2C9)

Dosis repetidas de A771726 no tienen efecto sobre la farmacocinética de S-warfarina, indicando que A771726 no es un inhibidor o un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se ha observado un 25% de disminución en el pico de la relación normalizada internacional (RNI) cuando A771726 fue co-administrado con warfarina al comparar con warfarina sola. Por lo tanto, cuando se co-administra warfarina se recomienda una estrecha monitorización y seguimiento del RNI.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. El tratamiento con leflunomida está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo (ver “Período de espera” más adelante) o hasta 11 días después del tratamiento (ver “Período de descanso” más adelante).

La paciente debe ser advertida de que si hubiera un retraso en la menstruación o cualquier otra razón por la que se sospeche un embarazo, debe notificarlo al médico inmediatamente para que le realice una prueba de embarazo y, en caso positivo, la paciente y el médico deben analizar el riesgo para el embarazo. Es posible que el riesgo para el feto producido por leflunomida disminuya si en el primer retraso de la menstruación se reducen los niveles plasmáticos del metabolito activo mediante la instauración de los procesos de eliminación descritos posteriormente.

En un estudio prospectivo reducido en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de tiempo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de descanso del fármaco, no se observaron diferencias significativas (p=0.13) en la tasa total de defectos estructurales graves (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos comparativos (4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y 4,2% en mujeres sanas embarazadas [n=78]).

En las mujeres en tratamiento con leflunomida que deseen quedarse embarazadas se recomienda el seguimiento de uno de los siguientes procedimientos, para asegurar que el feto no sea expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración diana inferior a 0,02 mg/l).

Período de espera

Es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/l durante un período de tiempo prolongado. La concentración de este metabolito se espera que descienda por debajo de 0,02 mg/l después de aproximadamente 2 años tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

Tras un período de espera de 2 años, se mide por primera vez la concentración plasmática de A771726. Después, tras un intervalo mínimo de 14 días, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726. No es esperable que se produzca riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

Para más información sobre las muestras para los análisis, contacte con el Titular de la Autorización de Comercialización o con sus representantes locales (ver sección 7).

Período de descanso

Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

- administrar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante un período de 11 días.
- como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante un período de 11 días.

Sin embargo, incluso siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de descanso, es necesario que se verifique que los niveles plasmáticos del metabolito son inferiores a 0,02 mg/l mediante la realización de dos análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y también se requiere un período de espera de un mes y medio desde la primera medición en la que se obtenga un valor inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas, que se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si no es posible que la paciente cumpla un periodo de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción eficaz, se recomienda la realización de un procedimiento de descanso.

Tanto la colestiramina como el carbón activo en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la contracepción con anticonceptivos orales no está garantizada durante el período de descanso con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia

Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Por tanto, las mujeres en período de lactancia, no deben recibir tratamiento con leflunomida.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En caso de que se produzcan efectos adversos como el mareo, puede verse afectada la capacidad de concentración y reacción del paciente. En estos casos, los pacientes deberán abstenerse de conducir coches y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento con leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)).

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes (= 1/10), frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Raras: infecciones graves, incluyendo sepsis que puede ser mortal.

Como otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomida puede aumentar la susceptibilidad del paciente de padecer infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 4.4.). Por tanto la incidencia global de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos).

El riesgo de malignidad, particularmente en trastornos linfoproliferativos, es mayor con el uso de algunos agentes inmunosupresores.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: leucopenia (leucocitos > 2 G/l)
Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas < 100 G/l)
Raras: pancitopenia (probablemente mediada por un mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos < 2 G/l), eosinofilia
Muy raras: agranulocitosis

El uso reciente, concomitante o consecutivo de medicamentos potencialmente mielotóxicos puede asociarse con un mayor riesgo de reacciones hematológicas.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones alérgicas leves
Muy raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: incremento de CPK
Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Raras: incremento de LDH
Frecuencia no conocida: hipouricemia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica

Trastornos cardiacos

Frecuentes: leve aumento de la presión arterial
Raras: aumento grave de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal

Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, colitis, incluida colitis microscópica como la colitis linfocítica o la colitis colágena

Poco frecuentes: alteraciones del gusto

Muy raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)

Raras: hepatitis, ictericia/colestasis

Muy raras: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel

Poco frecuentes: urticaria

Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Frecuencia no conocida: lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de psoriasis.

Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: tenosinovitis

Poco frecuentes: rotura de tendón

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: fallo renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: leve disminución (reversible) de la concentración de esperma, recuento total de esperma y de la motilidad progresiva rápida

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento con una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de leflunomida, y casos de sobredosis aguda en adultos y niños. No se observaron reacciones adversas en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Las reacciones adversas fueron coherentes con el perfil de seguridad de leflunomida; las más frecuentes fueron dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción.

Tratamiento

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral a tres voluntarios sanos, a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 aproximadamente en un 40%, en 24 horas, y en un 49 % a 65%, en 48 horas.

La administración de carbón activo (polvo para suspensión), por vía oral o intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), ha demostrado que reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas. Estos procedimientos de descanso se podrían repetir si fuera clínicamente necesario.

Estudios realizados tanto con hemodiálisis como con DPAC (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indican que A771726, el metabolito primario de leflunomida, no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, Código ATC: L04AA13.

Farmacología humana

Leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas.

Farmacología animal

Leflunomida es eficaz tanto en los modelos animales de artritis como en los de otras enfermedades autoinmunes y de trasplante, principalmente si se administra durante la fase de sensibilización. Posee efectos inmunomoduladores/inmunosupresores, actúa como agente antiproliferativo y desarrolla propiedades antiinflamatorias. Los mejores efectos protectores de leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la evolución (progresión) de la enfermedad.

In vivo, leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo al metabolito activo *in vitro* A771726, que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

Mecanismo de acción

El A771726, el metabolito activo de leflunomida, inhibe el enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Se ha demostrado la eficacia de leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoide en 4 ensayos clínicos controlados (1 en fase II y 3 en fase III). En el ensayo YU203 en fase II, se aleatorizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102) o 5 mg de leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) ó 25 mg/día de leflunomida (n=104). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

En los ensayos clínicos en fase III, todos los pacientes tratados con leflunomida recibieron una dosis inicial de 100 mg durante 3 días.

En el ensayo MN301, se aleatorizaron 358 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=133), 2 g/día de sulfasalazina (n=133) o placebo (n=92). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

El ensayo MN303 fue un estudio de continuación del MN301 de 6 meses de duración, sin brazo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.

En el ensayo MN302 se aleatorizaron 999 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=501) o metotrexato a 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=498). La administración de un suplemento fólico fue opcional y sólo se utilizó en el 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 meses.

En el ensayo US301 se aleatorizaron 482 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=182), metotrexato 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=182) o placebo (n=118). Todos los pacientes recibieron 1 mg bid de folato. La duración del tratamiento fue de 12 meses.

Leflunomida, administrada diariamente en una dosis mínima de 10 mg (10 a 25 mg en el ensayo YU203, 20 mg en los ensayos MN301 y US301) resultó estadísticamente superior a placebo reduciendo signos y síntomas de la artritis reumatoide en los tres ensayos controlados con placebo. Las tasas de respuesta del ensayo YU203 según el ACR (American College of Rheumatology) fueron 27,7% para placebo, 31,9% para leflunomida 5 mg, 50,5% para leflunomida 10 mg y 54,5% para leflunomida 25 mg/día. En los ensayos fase III las tasas de respuesta ACR para leflunomida 20 mg/día versus placebo, fueron 54,6% vs. 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% vs. 26,3% (ensayo US301).

Después de 12 meses de tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en los pacientes tratados con leflunomida fueron del 52,3% (ensayos MN301/303), 50,5% (ensayo MN302) y 49,4% (ensayo US301), comparado con la tasa de respuesta de la sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y del metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302 leflunomida fue significativamente menos efectiva que metotrexato. Sin embargo, en el ensayo US301 no se observaron diferencias significativas entre leflunomida y metotrexato en las variables primarias de eficacia. No se observaron diferencias entre leflunomida y sulfasalazina (ensayo MN301). El efecto del tratamiento con leflunomida fue evidente después de aproximadamente un mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del curso del tratamiento.

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y de no inferioridad, comparó la eficacia relativa de dos dosis diarias de mantenimiento diferentes de leflunomida, 10 y 20 mg. De los resultados se puede concluir que la eficacia de la dosis de mantenimiento de 20 mg fue más favorable aunque, por otro lado, los resultados de seguridad favorecieron la dosis de mantenimiento de 10 mg diarios.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo para estudiar el efecto de la administración de leflunomida en 94 pacientes (47 por brazo) con artritis reumatoide juvenil de evolución poliarticular.

Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil de evolución poliarticular independientemente del tipo de inicio de la enfermedad y no tratados previamente con metotrexato o leflunomida (sin tratamiento previo). En este ensayo, la dosis inicial y de mantenimiento de leflunomida se basó en tres categorías de pesos: < 20 kg, 20-40 kg y > de 40 kg. Después de 16 semanas de tratamiento, la diferencia en las tasas de respuesta fue estadísticamente significativa a favor del metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil =30 % (p=0.02) (ARJ “Definition of improvement” (DOI)). En los pacientes respondedores, esta respuesta se mantuvo durante 48 semanas (ver sección 4.2). El perfil de efectos adversos de leflunomida y metotrexato parece ser similar, pero la dosis utilizada en pacientes de bajo peso produjo una exposición relativamente baja (ver sección 5.2). Estos datos no permiten recomendar una dosis segura y eficaz en esta población.

Artritis psoriásica

La eficacia de leflunomida se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, randomizado, en el que se administró 20 mg al día de leflunomida a 188 pacientes con artritis psoriásica. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

La administración de 20 mg diarios de leflunomida resultó significativamente superior a placebo en la reducción de los síntomas de la artritis en pacientes con artritis psoriásica. Después de 6 meses de tratamiento y siguiendo el criterio de respuesta del tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el 59 % de los pacientes en el grupo de leflunomida fueron respondedores, frente al 29,7 % en grupo placebo (p<0,0001). El efecto de leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

Estudios Post-comercialización

Se ha realizado un estudio aleatorizado para evaluar la tasa de respuesta de eficacia clínica en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) precoz que nunca habían recibido tratamiento con DMARD (n=121), los cuales tomaron 20 mg ó 100 mg de leflunomida en 2 grupos paralelos, durante los 3 primeros días del periodo doble ciego. Este periodo inicial fue seguido de un periodo de mantenimiento de 3 meses en abierto, durante el cual ambos grupos recibieron 20 mg de leflunomida diarias. No se observó ningún incremento del beneficio total en la población en estudio con el uso de una dosis de carga. Los datos de seguridad obtenidos en ambos grupos de tratamiento fueron concordantes con el perfil de seguridad conocido de leflunomida, sin embargo, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y enzimas hepáticas elevadas tendía a aumentar en los pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo, A771726, mediante un metabolismo de primer paso (apertura del anillo) en la pared intestinal y el hígado. En un ensayo con leflunomida marcada radiactivamente (¹⁴C-leflunomida) en tres voluntarios sanos, no se detectó leflunomida inalterada en plasma, orina o heces. En otros ensayos, raramente se han podido detectar niveles plasmáticos de leflunomida inalterada, aunque a niveles plasmáticos de ng/ml. El único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es mayoritariamente el responsable de la actividad total *in vivo* de leflunomida.

Absorción

Los datos de excreción del ensayo con ^{14}C , indican que al menos se absorbe de un 82 a un 95 % de la dosis. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. Leflunomida puede administrarse con la comida ya que el grado de absorción es comparable tanto si se administra en ayunas como con las comidas. Teniendo en cuenta que la semivida de A771726 es larga (aproximadamente 2 semanas), en los ensayos clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida obtención de los niveles estacionarios de A771726. Sin una dosis de carga, se estima que la obtención de los niveles plasmáticos estacionarios puede requerir cerca de dos meses de dosificación. En ensayos a dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos ensayos, el efecto clínico se relacionó con las concentraciones plasmáticas de A771726 y la dosis diaria de leflunomida. Con una dosis de 20 mg/día, las concentraciones plasmáticas medias de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 $\mu\text{g/ml}$. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos se acumularon aproximadamente 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

Distribución

En el plasma humano, A771726 se une extensamente a las proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El hecho de que A771726 se una extensamente a las proteínas puede originar el desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios *in vitro* de interacción con warfarina en la unión a las proteínas plasmáticas a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción.

Estudios similares muestran que el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la tolbutamida produce un incremento de 2 o 3 veces en la fracción no unida a proteínas del metabolito A771726. Este metabolito desplaza de su unión a proteínas al ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos fármacos se incrementa solamente entre un 10 % y un 50 %. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente relevantes. En consistencia con la importante unión a proteínas, A771726 tiene un volumen de distribución aparente bajo (aproximadamente 11 litros). No hay una captación preferencial en los eritrocitos.

Biotransformación

Leflunomida se metaboliza a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida a A771726 y el metabolismo subsiguiente de A771726 no están controlados por un único enzima y se ha visto que ocurre en las fracciones celulares citosólicas y microsomales. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) y rifampicina (inductor no específico del citocromo P450), indican que, *in vivo*, los enzimas CYP están involucrados en el metabolismo de leflunomida solamente en una pequeña parte.

Eliminación

La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de aproximadamente 31 ml/h. La semivida de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue igualmente excretada en orina y heces, probablemente por eliminación biliar y urinaria. A771726 fue aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos en orina fueron compuestos glucurónidos

derivados de leflunomida (principalmente en las muestras de 0 a 24 horas) y un ácido oxalínico derivado de A771726. El principal componente en heces fue A771726.

En el hombre, se ha demostrado que la administración de una suspensión oral de carbón activo en polvo o de colestiramina produce un aumento rápido y significativo de la tasa de eliminación y disminución de las concentraciones plasmáticas de A771726 (ver sección 4.9). Se considera que esto puede deberse a un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o a la interrupción del ciclo enterohepático.

Insuficiencia renal

Leflunomida se administró en una dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes sometidos a hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (DPCA). Parece que la farmacocinética de A771726 en pacientes sometidos a DPCA es similar a la de voluntarios sanos. Se ha observado que en individuos hemodializados A771726 se elimina más rápidamente aunque esta rápida eliminación no se debe a la extracción del fármaco durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos del tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. El metabolito activo A771726 se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina a través de metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos podrían verse afectados por una disfunción hepática.

Población pediátrica

Se ha estudiado la farmacocinética de A771726 después de la administración de leflunomida por vía oral en 73 pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil de evolución poliarticular (ARJ) en un rango de edad comprendido entre 3 y 17 años.

Los resultados de los análisis farmacocinéticos del ensayo en esta población han demostrado que los pacientes pediátricos con un peso corporal = 40 kg tienen una exposición sistémica reducida (medida con C_{ss}) de A771726 comparados con pacientes adultos con artritis reumatoide (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada (>65 años) son limitados pero consistentes con la farmacocinética en adultos jóvenes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Leflunomida se ha evaluado en estudios de toxicidad aguda en el ratón y la rata, tras administración oral e intraperitoneal.

La administración repetida de leflunomida por vía oral a ratones durante un periodo de hasta 3 meses, a ratas y a perros hasta 6 meses y a monos hasta 1 mes, reveló que los órganos diana principales en cuanto a la toxicidad, fueron la médula ósea, sangre, tracto gastrointestinal, piel, bazo, timo y nódulos linfáticos. Los efectos adversos más importantes fueron anemia, leucopenia, disminución del número de plaquetas y panmielopatía, y reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la síntesis de ADN). En ratas y perros, se encontraron cuerpos de Heinz y Howell-Jolly. Se observaron otros efectos adversos en el corazón, hígado, córnea y tracto respiratorio que podrían explicarse como infecciones debidas a la inmunosupresión. La toxicidad en animales se encontró a dosis equivalentes a las dosis terapéuticas humanas.

Leflunomida no fue mutagénica. Sin embargo, el metabolito menor TFMA (4-trifluorometilnilina) causó clastogenicidad y mutaciones puntuales *in vitro*, aunque no se dispone de suficiente información para conocer la posibilidad de que este efecto aparezca *in vivo*.

En un estudio de carcinogénesis en rata, leflunomida no mostró potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogénesis en ratón, se observó un aumento en la incidencia de linfomas malignos en los machos del grupo que recibía la dosis más alta, que se consideró producido por la actividad inmunosupresora de leflunomida. En el ratón hembra se observó un aumento dosis-dependiente en la incidencia de adenomas bronquiolo-alveolares y de carcinomas de pulmón. La relevancia de estos hallazgos en el ratón respecto al uso clínico de leflunomida es incierta.

Leflunomida no fue antigénica en modelos animales.

Leflunomida resultó embriotóxica y teratogénica a dosis en el rango terapéutico humano en ratas y conejos, también se observó que produce reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos en estudios de toxicidad a dosis repetidas. La fertilidad no se redujo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Povidona

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato magnésico

Lactosa monohidrato

Almidón pregelatinizado de maíz.

Recubrimiento:

Talco

Hipromelosa

Dioxido de titanio (E171)

Macrogol 8000

Óxido de hierro amarillo (E172) en la dosis de 20 mg

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE/PVC + Alu/PVdC. Tamaño del envase: 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TECNIMEDE ESPAÑA IND. FCA., S.A.
Avda. de Bruselas, nº 13. 3ºD
28108 - Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78.113

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2015